

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 312

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

RICHARD de la TOUR Guy

Né le 2 Novembre 1912 à Lathus (Vienne)

Ancien interne

de l'hôpital Saint-Michel de Paris

**Etudes sur le rôle des hormones
et des vitamines
dans les processus néoplasiques**

Président : M. CUNÉO, Professeur

POITIERS

IMPRIMERIE « L'UNION »

2, RUE THIBAudeau, 2

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

RICHARD de la TOUR Guy

Né le 2 Novembre 1912 à Lathus (Vienne)

Ancien interne

de l'hôpital Saint-Michel de Paris

**Etudes sur le rôle des hormones
et des vitamines
dans les processus néoplasiques**

Président : M. CUNÉO, Professeur

POITIERS
IMPRIMERIE « L'UNION »
2, RUE THIBAUDEAU, 2

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BEAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COURVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Eti nne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . . Histologie.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 COSTE . . Pathologie médicale.
 DOGNON . . Phys que.
 FEY . . Urologie
 FUNCK. . Pathologie chirurgicale.
 GAILLIARD . Parasitologie.
 CASTINEL . . Bactériologie
 DE GAUDART D'ALLAINES . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET . . Physiologie.
 DE GENNES . Pathologie médicale.
 GIROUD . . Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 JOANNON . . Hygiène.
 LACOMME . . Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER . . Parasitologie.
 LELONG . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX . Pathologie chirurgicale
 MOLLARET . Pathologie médicale.
 MOREAU . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . Pathologie médicale.
 PETIT DUTAILLIS . Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES . . Obstétrique
 RENARD . . Ophthalmologie.
 RICHTER . . Physiologie.
 SÉNÈQUE . . Pathologie chirurgicale.
 TURPIN . . Pathologie médicale.
 VIGNE . . Obstétrique.
 WILMOTH . . Pathologie chirurgicale

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . Pharmacologie.
 CHAILLET-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT . . Obstétrique.
 HEITZ BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER . . Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 SCHWARTZ . . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	} Clinique médicale.	BASSET . . .	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . . .		BROcq . . .	
BRULÉ . . .		CADENAT . . .	
CHABROL . . .		GATELLIER . . .	
DONZELOT . . .		MOURE . . .	
DUVOIR . . .		QUENU . . .	
LIAN . . .		VELTER . . .	
PASTEUR- VALLERY-RADOT SÉZARY . . .			

MM.

ECALLE . . .	} Clinique obstétricale.
METZGER . . .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé . . .	Education physique.
LEDoux-LEBARD . . .	Radiologie clinique.
RUPPE . . .	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ . . .	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*En témoignage de ma très vive
affection et de ma profonde
reconnaissance.*

AUX MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté
de Médecine de Paris.

Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de nos sentiments res-
pectueux et reconnaissants.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

INTRODUCTION

Toutes les théories pathogéniques qui ont été proposées jusqu'à ce jour pour les cancers, peuvent se réduire à quatre groupes d'hypothèses : action physique (irritation mécanique, radiations), influences parasitaires, perturbations métaboliques locales ou générales et enfin action d'agents chimiques plus ou moins spécifiques. Chacune de ces grandes hypothèses possède des arguments cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux, mais aucune d'elles n'a pu réunir jusqu'à présent tous les suffrages.

Il semble en effet que, si chacun des mécanismes invoqués peut jouer un certain rôle, aucun d'eux ne constitue le facteur exclusif du développement des néoplasmes. Il y a aussi le fait que dans le cadre actuel des tumeurs malignes on range certainement des catégories disparates. Il n'est aucunement sûr que tous les cancers se produisent par le même mécanisme et qu'ils soient d'une nature identique.

Ainsi, sans vouloir exclure les autres conceptions pathogéniques, on ne peut manquer d'être impressionné par certaines données récentes concernant le rôle d'une série d'agents chimiques dans la formation des tumeurs. Cette série de corps comprend des substances sans signification biologique, d'intérêt purement expérimental, mais aussi des corps présents dans l'organisme et pouvant dès lors jouer un rôle effectif dans la genèse des tumeurs.

La théorie chimique moderne des cancers résulte de

la convergence de travaux ayant eu des points de départ très lointains : recherches sur la cause de certains cancers professionnels, recherches sur l'influence de l'alimentation sur les cancers, sur celle du fonctionnement des glandes endocrines et enfin travaux toxicologiques sur les hormones et les vitamines, etc...

Tous ces travaux ont abouti à l'esquisse d'une hypothèse selon laquelle certaines tumeurs seraient dues ou seraient tout au moins favorisées dans leur développement par des agents chimiques appartenant à la catégorie des hormones et des vitamines. Il est peut-être encore prématuré d'énoncer cette hypothèse d'une façon aussi nette. Nous verrons en effet qu'il existe des facteurs assez complexes dans le déterminisme et dans l'évolution de ces tumeurs d'origine chimique, facteurs de prédisposition ou de résistance, encore mal connus.

Malgré les incertitudes qui entourent encore la théorie chimique, en particulier la conception hormonale et vitaminique des tumeurs, et malgré sa portée limitée, elle constitue un pas très important en avant. Avec elle, l'étude pathogénique des tumeurs est passée du stade empirique, puis morphologique dans celui de l'expérimentation. Certes, le cancer expérimental existait déjà, mais il était produit par tâtonnement, un peu au hasard.

Par conséquent, même si l'hypothèse chimique se montre un jour inapplicable à la pathogénie du cancer, son mérite aura été de faire faire un progrès considérable à nos connaissances sur les néoplasmes et de constituer une hypothèse de travail très fertile.

CHAPITRE I

Substances carcinogènes, hormones et vitamines

L'observation clinique a montré depuis longtemps que le contact du goudron de houille et de ses dérivés détermine souvent des tumeurs malignes. L'histoire du cancer du goudron a été étudiée récemment par Sanié et Truhaut et elle est résumée également dans l'ouvrage général de Roussy. Nous n'y insistons pas ; les seuls faits qui nous intéressent dans ce travail concernent les substances chimiquement définies isolées parmi les produits de pyrogénéation de la houille.

Expérimentalement, deux auteurs japonais Yamagiwa et Itchikawa ont pu reproduire en 1914 le cancer du goudron chez la souris. Il a fallu cependant une vingtaine d'années pour que les principes actifs du goudron aient pu être identifiés, grâce aux travaux de Cook, de Kenaway, de Maisin et de Sannié. Actuellement, nous sommes en possession d'une série nombreuse de corps à action carcinogène. Ces corps peuvent être divisés au point de vue chimique en trois groupes :

- a) Dérivés du 1,2-benzanthracène ;
- b) Dérivés du cholanthrène ;
- c) Dérivés du benzopyrène.

Dans de nombreux de ces corps, on retrouve le squelette chimique commun de nombreuses substances biolo-

giques, le noyau phénanthrène. Celui-ci est le noyau des sels biliaires, du cholestérol, des hormones sexuelles femelles et mâles et des vitamines D et E.

Les rapports des carbures carcinogènes avec les substances biologiques ont été établis par Cook et ses collaborateurs. Ces auteurs ont pu, en 1935, passer par voie de synthèse des acides biliaires à une série de carbures cancérigènes, allant jusqu'au méthycholanthrène, le corps carcinogène le plus puissant actuellement connu. Cette parenté chimique était déjà un point important, mais il manquait la confirmation biologique des relations entre les deux groupes de corps.

C'est encore Cook qui a montré qu'un certain nombre de carbures carcinogénétiques possèdent un pouvoir identique à celui des hormones œstrogènes. Cet auteur a établi que plusieurs carbures cancérigènes, en particulier le 1, 2, 5, 6 dibenzanthracène, peuvent provoquer le rut chez les femelles, tout comme peut le faire la folliculine.

Par la suite, une étude systématique fut faite et l'on a vu que le pouvoir cancérigène et l'action œstrogène n'allaient pas de pair. On a ainsi vu que de nombreux corps œstrogènes n'avaient pas le pouvoir de provoquer des cancers et qu'inversement tous les carbures carcinogéniques n'avaient pas d'action œstrogène.

La question du rôle biologique des carbures cancérigènes et celle de l'intervention des hormones et vitamines phénanthréniques dans la carcinogénèse sont certainement beaucoup plus complexes que ne le permet de les poser l'état actuel des données scientifiques. L'on verra au cours des chapitres suivants les différents aspects du problème.

CHAPITRE II

Le rôle des hormones sexuelles

Parmi tous les produits biologiques, ce sont les hormones sexuelles dont le rôle paraît le mieux établi dans la genèse des tumeurs bénignes et malignes. Notons immédiatement que ce rôle n'est établi actuellement que dans les tumeurs expérimentales et qu'il n'y a aujourd'hui aucun fait clinique qui permette de le soupçonner chez l'homme.

Les travaux destinés à l'étude de ce problème peuvent être divisés schématiquement en trois groupes : recherches sur l'influence des glandes génitales sur la croissance des tumeurs, production expérimentale de tumeurs par injection d'hormones dans les tumeurs. Nous allons examiner successivement chacune de ces trois catégories d'arguments.

*

* *

C'est en 1916 que Lathrop et Loeb ont montré, les premiers, que l'ovaire produit une substance ayant un pouvoir favorisant sur le développement de l'épithélioma mammaire de la souris. Ces auteurs ont mis à profit le fait que la souris mâle ne présente jamais de cancer mammaire. Cependant, lorsqu'on greffe à ces mâles des fragments d'ovaire, on constate chez eux le même pourcentage de cancers que chez la femelle. Ces faits ont été ultérieurement confirmés par Cori et par Murray.

et démonstration de la présence de ces hormones..

On avait déjà remarqué antérieurement (Lathrop et Lœb, 1913) que dans une même lignée il y avait une grosse différence dans la proportion des cancers selon que les femelles étaient restées vierges ou si elles avaient présenté des gestations. Récemment, Bagg a consacré des études systématiques à ce problème et pu établir un rapport très net entre la fréquence des cancers et le nombre des gestations.

On a montré inversement que dans les lignées cancéreuses, l'apparition de l'épithélioma mammaire peut être empêchée par une castration précoce des animaux.

Ces recherches ont donc abouti à la conclusion que l'ovaire secrète une hormone ayant une action cancérogène au moins sur la glande mammaire.

*

* *

C'est la deuxième série de recherches qui a apporté non seulement la confirmation de cette hypothèse, mais aussi un certain nombre de précisions concernant la nature exacte de l'hormone.

Dès l'époque où l'on a pu disposer des hormones ovariennes pures, on a cherché à établir le rôle de celles-ci dans la genèse des cancers. En 1930, Goormaghtigh et Amerink ont montré que l'injection répétée de folliculine à des souris femelles, vierges ou castrées, déterminait des phénomènes de prolifération mammaire, aboutissant à la formation de kystes et d'adénomes.

Ce sont surtout les recherches de Lacassagne qui ont établi l'action carcinogénétique de la folliculine. Dès 1932, cet auteur a pu montrer que des souris, aussi bien mâles que femelles, traitées par de la folliculine, présentaient un pourcentage impressionnant d'adéno-carcinomes mammaires. Les expériences de Lacassagne ont été

faites sur des lignées sélectionnées au point de vue de leur aptitude au cancer. Or, cet auteur a remarqué que la fréquence du cancer mammaire était à peu près la même après injections répétées de fortes doses de folliculine, quelle que soit la fréquence héréditaire. La seule différence entre les lignées cancéreuses et les lignées réfractaires était dans le temps de latence. Alors que les lignées cancéreuses montrent l'apparition des tumeurs dans 80 p. 100 des cas au bout de 4 à 6 mois de traitement, les lignées réfractaires présentent le même pourcentage mais seulement au bout de 10 à 15 mois de traitement.

Les faits mis en évidence par Lacassagne ont été confirmés par de nombreux auteurs : Allen ; Mac Even, etc... Par la suite on a pu montrer que la folliculine pouvait déterminer non seulement des tumeurs mammaires, mais aussi des néoplasmes intéressant d'autres organes.

Ainsi, Seitz, Courrier, puis Witherspoon ont montré que la folliculinisation intensive déterminait des transformations myomateuses du muscle utérin et des formations d'adénomes dans la muqueuse de cet organe. Pierson, puis Lacassagne ont pu confirmer ces faits. Portes a signalé les rapports existant chez une malade entre l'évolution d'une fibromatose utérine et des poussées d'hyperfolliculinémie.

Lacassagne a montré aussi la grande fréquence de l'hypertrophie de la prostate parmi les mâles traités par la folliculine ; Courrier a obtenu des résultats analogues sur le singe d'Algérie. Sous l'influence de ce traitement on assiste chez le mâle à l'atrophie de tout le tractus génital, contrastant avec une augmentation de volume considérable du lobe postérieur de la glande prostatique. On reviendra plus loin sur la théorie pathogénique de l'hypertrophie prostatique, inspirée par ces faits.

Les faits concernant la formation des sarcomes au contact des solutions huileuses de folliculine injectées, pour moins systématiques qu'ils soient, n'en sont pas moins probants. Les premiers cas de cet ordre ont été publiés par Gardner, Smith, Strong et Allen. Ces auteurs ont vu chez cinq souris traitées par de la folliculine le développement de sarcomes fuso-cellulaires apparaissant en quelques mois et évoluant rapidement. Ces tumeurs ont apparu à l'endroit des injections habituelles. Loeb, Burns, Suntzeff et Moskop ont observé des cas semblables survenant aussi bien dans des lignées réceptives que dans celles exemptes de toute hérédité cancéreuse. Lacassagne a également observé des cas semblables, aussi bien avec la folliculine qu'avec l'équilépine, substance œstrogène chimiquement apparentée à la précédente.

Sabrazès, Le Chuiton et Gineste ont observé des hyperplasies des glandes cutanées, en particulier celle des glandes sudoripares chez des rats traités par la folliculine. Ces hyperplasies aboutissent à la formation de tumeurs cutanées, ayant les caractères d'un adénome sudoripare.

Tels sont les principaux faits constatés jusqu'à ce jour concernant l'action tumorigène de la folliculine et des substances œstrogènes d'une façon générale. On n'a par contre jamais constaté de formation de néoplasmes sous l'effet des hormones lutéinisantes telles que le progestérone. Quant aux hormones mâles, leur action semble être plutôt une action antagoniste de celle des substances œstrogènes, ainsi que nous le verrons plus loin.

*

* *

Reste encore à envisager une troisième série de recherches celle qui concerne la présence de substances œstro-

gènes dans le tissu tumoral ou simplement dans l'organisme du sujet porteur de la tumeur. De telles recherches furent effectuées par Lacassagne et Nyka, par Hamburger, etc...

Lacassagne et Nyka ont recherché l'hormone œstrogène dans les glandes mammaires des souris traitées antérieurement par la folliculine. Leurs résultats ne sont pas très nets, mais ils peuvent être considérés comme assez probants, étant donné que les glandes mammaires des animaux non traités ont donné constamment un résultat négatif. Ces mêmes auteurs ont recherché l'action œstrogène des glandes mammaires épithéliomateuses chirurgicalement enlevées et ont eu des résultats positifs. Il est à noter que le colostrum contient toujours une substance œstrogène.

Adair et Pack ont posé la question du mécanisme d'action de la folliculine. Ces auteurs pensent que la folliculine agit, conformément à son action physiologique, pour mettre la mamelle en état de sécréter du lait. L'action de la folliculine est complétée ensuite par celle d'une hormone hypophysaire, la prolactine, seule capable de faire sécréter du lait. On sait depuis longtemps que les injections de folliculine seule ne peuvent produire que du colostrum. Adair et Pack pensent que le facteur tumorigène est la rétention de colostrum. Etant donnée la présence de folliculine dans ce liquide, il n'est pas impossible en effet que la rétention de cette hormone contenue dans le colostrum prolonge son action sur la glande.

Hamburger a étudié l'élimination urinaire de la folliculine dans certaines tumeurs testiculaires sur lesquelles nous reviendrons dans le chapitre suivant. Il semble que les sujets humains atteints de ces tumeurs présentent une élimination exagérée de folliculine. De même Moulon-

guet a observé une élimination exagérée de folliculine dans les folliculomes de l'ovaire.

Les faits expérimentaux que nous avons résumés dans ce chapitre nous permettent de conclure que les hormones sexuelles pourvues d'action œstrogène, dont en premier lieu la folliculine, ont le pouvoir de provoquer dans certaines conditions le développement de néoplasmes.

CHAPITRE III

Rôle des hormones hypophysaires

L'intervention de l'hypophyse dans la génèse des tumeurs repose sur des arguments beaucoup moins nombreux et beaucoup moins solides que celle des hormones oestrogènes. Il n'existe même aucune preuve directe en faveur d'une relation de cause à effet entre les sécrétions hypophysaires et le développement ou la croissance des tumeurs.

Nous allons examiner successivement les deux principaux groupes de faits : ceux qui concernent l'augmentation des hormones hypophysaires chez les individus porteurs de tumeurs et les travaux anatomo-cliniques. Nous tenterons enfin de donner une interprétation à l'ensemble de ces faits.

*

* *

On sait qu'actuellement il existe une méthode sensible et sûre pour déterminer les hormones gonadotropes hypophysaires. On discute cependant actuellement pour savoir si l'hormone gonadotrope décelée par cette méthode est toujours d'origine hypophysaire ou si elle peut avoir une provenance différente. Cette discussion a une grande importance dans l'interprétation des résultats que nous allons exposer.

Les méthodes de mise en évidence des hormones gonadotropes se réduisent à la réaction d'Aschheim et Zon-

dek et à ses dérivés. Cette réaction est basée sur le fait que les urines d'homme et de femme non enceinte ne contiennent que des traces non décelables d'hormone. En principe, toute réaction positive indique donc l'existence d'une grossesse.

De nombreux auteurs ont étudié la présence de l'hormone gonadotrope dans les humeurs en dehors de la grossesse et l'on est arrivé à la conclusion que certaines tumeurs bénignes et malignes s'accompagnent d'une augmentation de cette hormone dans les urines. Zondek a montré le premier que la môle hydatiforme et le chorio-épithélioma donnaient une réaction positive, même après interruption de la grossesse. Par la suite, Ferguson a obtenu une réaction positive au prolan dans 117 cas de tumeur mixte du testicule.

Saphir a étudié ensuite diverses tumeurs, les unes développées au dépens des organes génitaux, les autres extragénitales. Cet auteur a trouvé une réaction positive dans des cancers de l'ovaire, du col de l'utérus, du vagin et du testicule. Il y a eu également des résultats positifs dans des fibromes utérins et des kystes de l'ovaire. Par contre, les résultats ont été toujours négatifs dans les cancers extra-génitaux (estomac, œsophage, pancréas, rectum, poumon, sein, etc...).

Bandler a fait une enquête semblable portant sur 111 cas de tumeurs malignes et bénignes. Voici l'essentiel des résultats de cette enquête :

Cancer de l'isthme utérin, résultats positifs dans 72,7 p. 100 des cas. L'extirpation de la tumeur est suivie immédiatement par la disparition du prolan dans les urines.

Cancer du col, 50 p. 100 de résultats positifs.

Cancer du corps, 30 p. 100 de résultats positifs.

Epithélioma pavimenteux de la vulve, résultats positifs dans 78 p. 100 des cas.

Cancer de l'ovaire, un résultat positif sur deux cas.

Dans les cancers du sein, il y a eu toujours une très faible élimination.

Parmi les localisations extra-génitales (plèvre, estomac, rectum, vessie, peau) il y a eu 6 résultats positifs sur 7 cas.

Chez les hommes, le cancer de la prostate donne toujours un résultat positif.

Dans les sarcomes, à localisation génitale ou extra-génitale, il y a eu 10 p. 100 de résultats positifs.

Parmi les tumeurs bénignes, le fibrome donnait des résultats négatifs, alors que le kyste de l'ovaire présentait une élimination assez abondante.

Notons, pour expliquer le grand nombre de résultats positifs de cet auteur, qu'il procédait par une méthode beaucoup plus sensible que le précédent. Sa méthode lui permettait de déceler jusqu'à 30 unités de prolactin par litre, alors que les méthodes usuelles commencent à devenir positives à partir de 1000 unités.

Les travaux de Murphy et Sturm, confirmés par Druckrey, montrent que l'augmentation du fonctionnement hypophysaire, telle qu'elle est déterminée par la castration, s'accompagne d'une élévation du métabolisme cellulaire des tumeurs.

Nous ne refons que mentionner rapidement les travaux récents de Hamburger qui ont confirmé l'élimination massive de l'hormone gonadotrope dans certaines tumeurs du testicule.

*

* *

Les résultats des travaux anatomo-cliniques concernant les rapports des néoplasmes avec l'hypophyse sont encore moins clairs. Les travaux relativement anciens de Karlefors, de Berblinger et Muth, de Schmincke, de Saenger et de Kraus ont montré que l'hypophyse était

généralement augmentée de volume et de poids chez les cancéreux et que cette augmentation se portait histologiquement sur les cellules éosinophiles de la glande. Les récents travaux de Wyeth portant sur l'autopsie de 80 cancéreux confirment ces données, mais n'apportent aucun renseignement sur la valeur fonctionnelle de ces modifications.

*

* *

Il est extrêmement malaisé de donner une interprétation cohérente aux faits que nous venons de passer en revue. Aucune interprétation sûre n'est du reste possible, on peut tout au plus faire des hypothèses. Celles-ci sont au nombre de trois actuellement :

1° Les hormones hypophysaires constituent la cause de la prolifération néoplasique, soit par action directe sur les tissus, soit par l'intermédiaire des hormones sexuelles. On sait en effet que c'est l'hypophyse qui constitue le stimulant des glandes génitales et c'est sous l'influence des hormones gonadotropes hypophysaires que ces glandes fonctionnent. Selon cette hypothèse, c'est l'altération hypophysaire qui constituerait la cause première des tumeurs.

2° L'hyperfonctionnement hypophysaire est une conséquence de la prolifération tissulaire. Sous l'influence de substances produites par les tumeurs, l'hypophyse subit des modifications structurales et fonctionnelles et ce sont ces modifications que nous décelons.

3° L'augmentation de l'hormone gonadotrope dans l'urine des sujets porteurs de tumeurs n'a aucun rapport avec l'hypophyse. Cette hormone, ainsi qu'on l'admet aujourd'hui de plus en plus, peut prendre naissance dans d'autres tissus. Rien ne s'oppose donc à ce qu'elle

puisse être produite par certaines formations néoplasiques.

Telles sont les hypothèses qui se présentent à l'esprit, mais l'état actuel de nos connaissances ne permet pas de choisir entre elles.

CHAPITRE IV

Rôle des autres hormones

Lorsqu'on aborde l'action des autres hormones sur la formation des tumeurs, on quitte à peu près complètement le terrain des faits et l'on tombe dans des hypothèses plus ou moins gratuites. Nous allons laisser de côté tous les avis qui ont été émis concernant le rôle du corps thyroïde, celui du thymus, de la rate, etc...

Il existe deux glandes dont le rôle a été récemment soulevé : les parathyroïdes et le cortex surrénal. Nous allons les étudier brièvement.

Paik a étudié en 1931 l'influence des parathyroïdes sur la croissance du cancer expérimental et a constaté une action stimulante. Cette glande semblerait surtout intervenir dans les processus néoplasiques intéressant le système osseux. Bérard, Martin et Ponthus ont insisté sur le rôle de cette glande dans le déterminisme de l'ostéose cancéreuse diffuse.

Quant au cortex surrénal, son rôle est diversement interprété par les auteurs. On sait que cette glande produit une hormone à noyau phénanthrénique, le corticostérone. Selon Florken, le corticostérone aurait une action cancérogène. Par contre, Arloing et ses collaborateurs insistent sur l'action antitumorale d'un extrait surrénal préparé par eux. Cet extrait surrénal, injecté à des sou-

ris porteuses de cancers spontanés, déterminait un arrêt de croissance de la tumeur avec formation d'une gangue scléreuse péri-tumorale et parfois même résorption complète.

On voit donc qu'aucun fait précis ne peut être retenu en faveur d'une intervention d'autres hormones que celles que nous avons étudiées dans les chapitres précédents.

CHAPITRE V

Action des vitamines hydrosolubles

Parmi les travaux concernant l'influence des vitamines sur les processus néoplasiques, il est nécessaire de distinguer deux groupes, ceux qui ont été faits avant l'isolement chimique des principales vitamines et ceux qui ont été faits avec des vitamines chimiquement pures.

Nous allons envisager dans ce chapitre le premier groupe de travaux, bien qu'il s'y agisse souvent de vitamines mixtes et non seulement hydro-solubles. Nous allons envisager également les recherches faites à l'aide des vitamines B et C, chimiquement définies.

Les travaux anciens dans lesquels les animaux d'expérience ont été soumis à des régimes alimentaires plus ou moins riches en vitamines, ont abouti à des conclusions contradictoires. L'application de leurs résultats à la thérapeutique des cancers a donc été pour le moins prématurée.

Ainsi, à la suite de travaux assez sommairement exposés, Caspari et ses élèves énoncent les conclusions suivantes :

1° L'influence des vitamines sur la croissance des tumeurs est certaine.

2° La meilleure condition pour produire des tumeurs est de soumettre l'animal à un long régime hypervitaminé, avant et après l'inoculation.

3° La vitamine B est surtout en cause, à l'exclusion de la vitamine A.

Cependant, Ludwig a insisté sur le rôle favorisant des vitamines A, B et C sur la croissance des tumeurs.

Un autre groupe d'auteurs (Davidson, Conod) est arrivé à des conclusions exactement opposées. Selon Davidson, une alimentation riche en vitamines, en particulier en vitamines B₁, B₂ et E, retarde et empêche même l'apparition des tumeurs expérimentales. Conod pense également qu'un régime hypervitaminé exerce une influence inhibitrice sur la tumeur expérimentale.

Enfin, Cameron et Meltzer, en étudiant les facteurs alimentaires intervenant dans le développement des tumeurs de goudron, arrivent à une conclusion entièrement négative en ce qui concerne le rôle des vitamines. La richesse ou la pauvreté en vitamines du régime n'aurait aucune influence sur ces tumeurs expérimentales.

Les travaux portant sur des vitamines chimiquement pures intéressent surtout la vitamine C. Des dosages précis ont montré une pauvreté remarquable des tissus cancéreux en acide ascorbique (Voegtlin, Biskind).

Stepp et Schroeder ont montré que ni la carence en acide ascorbique ni la surcharge en cette vitamine n'exerçaient une influence notable sur la croissance des tumeurs transmissibles. Horner a confirmé cette absence d'action.

Ce fait négatif est assez surprenant, étant donné que le tissu cancéreux est le siège d'un métabolisme accéléré des hydrates de carbone, métabolisme dans lequel la vitamine C joue un rôle important.

CHAPITRE VI

Rôle des vitamines liposolubles

Malgré la somme considérable de travaux sur les vitamines A, D et E, rien de positif ne ressort des faits actuellement connus.

En 1925, Saiki a obtenu des tumeurs malignes spontanées en maintenant des rats à un régime dépourvu de vitamine A. Ce même régime se montrait comme favorisant les greffes cancéreuses et la croissance des tumeurs ainsi greffées. Erdmann et Haagen ont confirmé les résultats de Saiki.

Inversement, Harde et Koboziëff ont obtenu une baisse du pourcentage des cancers dans les lignées prédisposées lorsque les souris avaient été soumises à un régime riche en vitamine A et D. Il s'agit là encore de résultats partiels. Les souris témoins appartenant à la même lignée présentaient des adénocarcinomes mammaires dans 45,9 p. 100 des cas, alors que les souris ayant un régime saturé en vitamine A et D ne présentaient que 12,7 p. 100 de cancers.

En ce qui concerne la vitamine E, nous n'avons pu trouver que le travail de Severi qui a étudié son influence sur l'adénocarcinome d'Ehrlich. Des souris inoculées avec cette tumeur sont soumises soit à un régime riche en vitamine E, soit à un régime carencé, soit enfin à un régime normal. Or, la vitamine E semble favoriser la croissance de cette tumeur chez le mâle et l'inhiber chez

la femelle. Ces différences sexuelles semblent dues au fait que la vitamine E produit des modifications du fonctionnement génital.

Severi a également étudié le rôle de la vitamine E sur le cancer du goudron et a constaté une action stimulante, sans distinction de sexe cette fois-ci.

Nous avons déjà dit au début de ce travail que les vitamines D et E ont des affinités chimiques avec les substances cancérogènes du goudron. Leur rôle mériterait donc d'être étudié d'une façon beaucoup plus approfondie qu'il ne l'est aujourd'hui.

CHAPITRE VII

La théorie chimique des néoplasmes

Lorsqu'on tente de résumer les faits actuellement connus concernant les rapports des vitamines et des hormones avec la carcinogénèse, on serait un peu embarrassé pour en dégager une idée générale, si la notion des substances carcinogénétiques ne constituait pas un trait d'union utile.

Grâce à la convergence d'un certain nombre de faits il a été possible à Cook et Dodds d'édifier une hypothèse chimique tout à fait pertinente. Nous allons résumer ici ces faits :

1° Les substances cancérigènes dérivées du goudron de houille ou réalisées par synthèse présentent des analogies chimique frappantes avec certains constituants de l'organisme : cholestérol, sels biliaires, hormones œstrogènes, vitamines D et E.

2° Un certain nombre de substances cancérigènes possèdent en même temps un pouvoir œstrogène.

3° Des agents œstrogènes naturels (folliculine, équilénine) possèdent à leur tour un pouvoir cancérigène.

4° L'organisme de certains cancéreux produit en excès des substances œstrogènes que l'on suppose être de la folliculine, mais qui peut être également une substance inconnue ayant à la fois un pouvoir œstrogène et cancérigène.

En se basant sur ces faits, Cook et Dodds admettent que sous l'influence de conditions encore mal connues il pourrait y avoir une déviation du métabolisme des stérols. Cette déviation aboutirait à la formation de substances cancérogènes à la place des substances normales. Un de ces facteurs inconnus pourrait être précisément un facteur physique de radiations. Tout récemment Mayneord et Burrows ont pu déterminer des tumeurs par l'injection de cholestérol préalablement irradié aux rayons X. On peut donc admettre que certains cancers peuvent se produire grâce à une substance cancérigène formée dans l'organisme même en partant d'un stérol ayant subi l'effet de certaines radiations.

*

* *

Telle qu'elle vient d'être énoncée, cette théorie demande encore à être confirmée par de nouvelles données. Elle a cependant pu recevoir des applications thérapeutiques fort encourageantes. Ainsi, à la suite des travaux de Lacassagne, on a pensé que l'hypertrophie prostatique pouvait résulter d'un déséquilibre hormonal. On sait que cette tumeur s'observe toujours à un âge où les fonctions génitales déclinent chez l'homme. Ce fait est imputable à un tarissement des sécrétions testiculaires. Or, on sait d'autre part que l'homme élimine toujours simultanément de la folliculine et de la testostérone. Il était donc raisonnable de supposer que la sécrétion de testostérone étant abolie, la folliculine n'est plus contrebalancée dans ses effets et peut exercer son action tumorigène sur certaines formations du tractus génital en particulier sur la prostate. L'hypertrophie prostatique serait donc due à la folliculine. On a pensé alors que si l'on four-

nissait l'hormone mâle, on pourrait réduire les effets de la folliculine (Cunéo).

Les résultats du traitement de l'adénome prostatique par l'acétate ou propionate de testostérone ont confirmé cette hypothèse et l'on a actuellement un certain nombre de succès grâce à cette méthode. Cunéo et Jomain utilisent actuellement l'extrait testiculaire total glycéринé qui n'a pas les inconvénients des hormones synthétiques ; aux premiers signes du prostatisme, on réaliserait ainsi un traitement prophylactique ; plus tard on pourrait obtenir une modification des signes physiques et radiologiques de l'adénome prostatique.

Toujours selon ce même principe, on a tenté le traitement de certaines tumeurs mammaires par des éthers de testostérone et Desmarest et Capitaine ont rapporté plusieurs résultats heureux.

Si la théorie chimique a pu ainsi suggérer des applications thérapeutiques, elle doit nous inciter aussi à la prudence dans l'utilisation de la folliculine. Etant donné le pouvoir cancérogène de cette hormone, on peut se demander si son emploi à des doses très fortes, comme on tend à le faire de plus en plus, n'expose pas les malades à un grave danger. Plusieurs auteurs, comme Dodds, comme Aschheim ont posé cette question récemment. On leur a répondu (Allen, Parkes) que l'action cancérogène de la folliculine ne se manifeste que dans certaines espèces animales et jusqu'ici, malgré les très fortes doses employées depuis des années, aucun cas n'a été signalé en thérapeutique. Les gynécologues utilisent aujourd'hui couramment jusqu'à cinq fois 50.000 unités de folliculine, sans accident d'aucune sorte. L'organisme de la femme gravide produit d'ailleurs d'énormes quantités de folliculine, sans qu'on puisse en déceler les effets néfastes.

Le problème est très délicat. Il serait absurde de se priver des bienfaits d'une thérapeutique efficace de crainte d'un danger qui est peut-être illusoire, mais il serait aussi très grave de cancériser artificiellement des organismes en les traitant pour des maladies beaucoup moins graves.

CONCLUSIONS

1° Il existe des analogies chimiques certaines entre les substances carcinogénétiques isolées du goudron de houille et réalisées par synthèse, les hormones œstrogènes et les vitamines D et E. Certains carbures cancérigènes possèdent d'ailleurs un pouvoir œstrogène analogue à celui de la folliculine.

2° Par ailleurs, la folliculine semble pouvoir déterminer des tumeurs malignes lorsqu'elle est administrée à fortes doses et d'une façon prolongée à certains animaux (souris, rat, lapin, poule).

3° Un grand nombre de tumeurs, en particulier celles localisées aux organes génitaux, s'accompagnent de l'élimination exagérée d'hormones gonadotropes, mais rien ne prouve que celles-ci proviennent de l'hypophyse.

4° Il n'existe aucun fait certain en faveur du rôle des hormones thyroïdienne, parathyroïdienne, cortico-surrénale, etc... dans la formation des tumeurs.

5° Rien ne prouve non plus que les carences en diverses vitamines ou leur surcharge exercent une action favorisante ou empêchante sur le développement des tumeurs malignes ou bénignes.

6° Les seuls faits qui sont donc à retenir du rôle des hormones et des vitamines sont ceux qui concernent les

hormones œstrogènes. La théorie chimique moderne des cancers suppose que certaines déviations du métabolisme peuvent donner naissance dans l'organisme à des substances cancérogènes, en partant du cholestérol ou d'une hormone voisine.

7° L'action cancérogène de la folliculine pose le problème délicat de son utilisation thérapeutique, mais aucune observation clinique n'est encore venue vérifier cette action chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAIR et PACK. — *Annals of Surg.* 1931, p. 154.
- ALLEN. — *Yale Journ. Biol. et Med.* 1938, X, 565.
- ARLOING, MOREL-JOSSERAND et BADINAND. — *C. R. Soc. Biol.* 1933, CLII, 156.
- ASCHHEIM. — *Colloque internat. Fondation Singer-Polignac*, 1937, t. V.
- BAGG. — *Amer Journ. Cancer*, 1936, XXVII, 542.
- BAUDLER. — *Arch. f. Gynak.* 1935, CLIX, 101.
- BERBLINGER et MUTH. — *Zentralbl. Gynak.* 1923, XLVII, 1713.
- BERARD, MARTIN et PONTIUS. — *Bull. Soc. Et. Cancer*, 1936, II, 232.
- BURROWS. — *Amer. Journ. Cancer*, 1936, XXVIII, 741.
- CASPARI, OTTENSOOSER, FAUSER et BLÖTHNER. — *Ztschft. Krebsfschg.* 1929, XXIX, 334.
- CAMERON et MELTZER. — *Amer. Journ. Cancer*, 1937, XXX, 55.
- CONOD. — *Rev. Méd. Suisse Rom.* 1934, LIV, 439.
- COOK. — *Proc. Roy. Soc.* 1932, CXI, 455.
- COOK et DODDS. — *Nature*, 1933, CXXXI, 205.
- CORI. — *Jour. exper. Méd.* 1927, XLV, 983.
- COURBIER. — *Algérie Méd.* févr. 1936.
- CUNÉO. — *Bull. Acad. Méd.* 1 déc. 1936.
- CUNÉO et JOMAIN. — *Presse Méd.* 11 juillet 1938.
- DAVIDSON. — *Canad. Med. Assoc. Journ.* 1935, XXXII, 364.

- DODDS. — Colloque internat. Fond. Singer-Polignac, 1937, t. V.
- DRUCKREY. — Arch. f. exper. Pathol. 1936, CLXXXI, 174.
- FICHIERS. — Du Monde Médical.
- FLOKKEN. — Deutsche Ztschft. Chir. 1930, CCXXIV, 116.
- GARDNER, SMITH, ALLEN et STRONG. — Arch. of Pathol. 1936, XXI, 265.
- HAMBURGER. — Colloque internat. Fond. Singer-Polignac, 1937, t. V.
- HARDE. — C. R. Soc. Biol. 1932, CIX, 435.
- HARDE et KOROZIEFF. — C. R. Soc. Biol. 1934, CXVI, 848.
- HORNER. — Ztschft. ges. exper. Med. 1936, IC, 570.
- KARLEFORS. — Ztschft. Krebsfshg. 1920, XVII, 195.
- KRAUS. — Med. Klin. 1933, XIV, 449.
- LACASSAGNE. — C. R. Soc. Biol. 1933, CXIII, 590. 1933, CXIV, 427. 1934, CXV, 937. 1935, CXX, 685. Paris-Méd. 1935, XXV, 233.
- LACASSAGNE et NYKA. — C. R. Soc. Biol. 1934, CXVI, 844.
- LATHROP et LOEB. — Journ. Cancer. Res. 1916, I, 1.
- LEWIS et GESCHICKTER. — Annals. Surg. 1936, CIV, 787.
- LOEB, BURNS, SUNTZEFF et MOSKOP. — Amer. Journ. Cancer, 1937, XXX, 47.
- Mc EVEN. — Colloque internat. Singer-Polignac, 1937, t. V.
- MAISIN et FRANÇOIS. — Annales Méd. 1928, XXIV, 455.
- MURRAY. — Journ. Cancer Res. 1928, XII, 18.
- PAIK. — Aler. Journ. Cancer, 1931, XVI, 756.
- SABRAZES, LE CHUITTON et GINESTE. — C. R. Soc. Biol. 1934, CXVII, 376.
- SANNIE. — In Exposés annuels de Biochimie médicale de Polonovski, Paris, Masson, 1939.
- SANNIE et TRUHAT. — Bull. Assoc. Et. Cancer, 1934, XXIII, 6.
- SAPHIR. — Endocrinology, 1934, XVIII, 191.
- SEVERI. — Pothologica, 1934, XXVI, 413. 1935, XXVII, 524.
- STAPP et SCHROEDER. — Ztschft. ges. exp. Med. 1936, IIC, 611.

VOEGTLIN, KAHLER et JOHNSON. — Amer. J. Cancer, 1937, XXIX, 477.

WITHERSPOON. — Amer. Journ. Obst. et Gyn. 1936, XXXI, 173.

WYETH. — Endocrinology, 1934, XVIII, 59.

Vu : *le Président de thèse :*

CUNEO.

Vu :

Le doyen.

Vu : et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris.

Pour le doyen :

l'Assesseur :

BAUDOUIN.

Pour le Recteur :

l'Inspecteur d'Académie,

RIMEY.